

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Potenciális inzulinutánczó oxovanádium(IV)- komplexek (bio)speciációja

Dörnyei Ágnes

Témavezető:

Dr. Kiss Tamás

**Szegedi Tudományegyetem
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék**

Szeged, 2008

Bevezetés és célkitűzések

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*, DM) napjainkban mind elterjedésében, mind kimenetelében az egyik legnagyobb népegészségügyi probléma világszerte. Krónikus betegség, genetikai és környezeti tényezők együttes hatására jön létre anyagcserezavarok és érrendszeri szövődmények képében. A cukorbetegségben a cukoranyagcserét alapvetően szabályozó peptidhormon, az inzulin hatása csökken, vagy azért, mert kevesebbet termel a hasnyálmirigy (I. típusú vagy inzulinfüggő DM), vagy azért, mert a sejtek rezisztenssé válnak, emiatt a szervezet egyes sejtjei nem képesek a vérből a cukrot felvenni (II. típusú vagy nem inzulinfüggő DM). A betegség gyógymódja jelenleg nem ismert, ezért a cukorbetegek folyamatos kezelésre (általában inzulinterápiára) szorulnak.

A vanádiumvegyületekről már régóta ismert, hogy csökkentik a vércukorszintet: az első feljegyzés az inzulin felfedezését is megelőzve 1899-ből származik. Az 1970-es évek végétől került ismét az érdeklődés középpontjába a vanádiumkémiának ez a területe. *In vitro* és *in vivo* kísérletek is igazolták, hogy a vizsgált vanádiumvegyületek képesek az inzulin egyes alapvető hatásait utánozni, fokozni, a cukorbetegség tüneteinek egy részét csökkenteni.

A vanádium kémiájával foglalkozó kutatók egy része olyan gyógyszert vagy gyógyhatású készítményt szeretne kifejleszteni, amely megkönnyíthetné a cukorbeteg kezelését, helyettesíthetné az inzulinterápiát. A vanádiumvegyületek előnye az inzulin-készítményekkel szemben az, hogy szájon át szedve is csökkentik a vércukorszintet, míg a peptidet az emésztőenzimek elbontják. Hátrányuk – mint általában a fémvegyületeknek –, hogy nem specifikusan hatnak, így a fellépő mellékhatások, az esetleges toxicitás még megoldandó problémát jelent.

A vanádium oldatbeli állapota, kémiai formája (speciációja) alapvető fontosságú a biológiai, fiziológiai hatás szempontjából. Ugyanis ez határozza meg, hogy a vanádium eljut-e egyáltalán azon helyekre, ahol a biológiai hatását kifejti. Azt is figyelembe kell vennünk, hogy bizonyos mértékig – függetlenül az alkalmazott fémtartalmú gyógyszer kiindulási kémiai formájától – a fémion a biológiai nedvek és szövetek nagyszámú potenciális fémionkötő molekuláival való kölcsönhatás (ligandumcsere- és redoxireakciók) eredményeként sorozatos átalakulásokon mehet keresztül. A vanádiumvegyületek oldatkémiájának ismerete elengedhetetlen a potenciális gyógyszermolekulák tervezéséhez, a biológiai hatásért felelős részecskék azonosításához is.

A biológiai vizsgálatok szervesen vanadát(V)sókkal és peroxo-vanadát(V)-vegyületekkel kezdődtek, majd a kevésbé mérgező oxovanádium(IV)komplexek felé fordult a figyelem. Megfelelő „csomagolásban”, azaz megfelelő komplexképző ligandum alkalmazásával lecsökkenthető az egyébként mérgező fémből az inzulinutánzó hatás eléréséhez szükséges dózis. Számos kis molekulatömegű, fiziológiás pH-n stabilis és semleges $V^{IV}O$ -komplexet találtak *in vitro*, valamint *in vivo* vizsgálatokban hatásosnak. Az „inzulinutánzó” hatás pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert.

Célkitűzéseink közt az szerepelt, hogy oldategyensúlyi vizsgálatok alapján modellezzük, (1) milyen $V^{IV}O$ -komplexek képződnek potenciális hordozóligandumokkal, illetve (2) mi történik a szervezetben – azon belül is a sejtekben – a bejuttatott vanádiummal.

A hordozóligandumok kiválasztása során arra törekedtünk, hogy a vizsgálandó vegyület donorcsoportjainak minősége és elrendeződése révén képes legyen a vanádium megkötésére; megfelelő stabilitású, lehetőleg semleges, jó membrántranszport-sajátságú $V^{IV}O$ -komplex képződjön a fiziológias pH-tartományban. A $V^{IV}O^{2+}$ inkább hard fémionként viselkedik, azaz erősebb kölcsönhatásra képes oxigéndonor-atomot tartalmazó komplexképzőkkel, mint nitrogént vagy ként tartalmazókkal.

Az egyik kiválasztott ligandumcsalád a szénhidrátszármazékok közé, mégpedig az aldohexózok erőteljes oxidációja révén keletkező aldársavak (α,ω -polihidroxi-dikarbonsav) közé tartozik. Ennek a vegyülettípusnak két tagját vizsgáltuk: a D-glükársavat és a galaktársavat.

A másik vizsgált potenciális hordozóligandum-család az úgynevezett sal_2en típusú Schiff-bázis származékok családja. A sal_2en (N,N'-bisz(szalicilaldehid)-etiléndiimin) két szalicilaldehid és egy etiléndiamin kondenzációs termékeként állítható elő. Az egyik módosítási lehetőség az aldiminkötések telítése, mely révén flexibilisebb szerkezetű, stabilisabb molekulát kapunk. A másik lehetőség az o-hidroxi-benzaldehid és/vagy a diamin módosítása, cseréje. Potenciális fémionkötő funkciócsoportok beépítésével a ligandum térkitöltése, lipofil/hidrofil jellege, vanádiumkötő sajátsága is változtatható. Az o-hidroxi-benzaldehidet piridoxálla (B_6 -vitamin aktivitású piridinszármazékra), míg az etiléndiamint 2,3-diamino-propionsavra, illetve 2,5-diamino-pentánsavra (ornitinre) cseréltük. Az így előállított ligandumok – pyr_2en , $rpyr_2en$, sal_2dpa , sal_2orn – $V^{IV}O$ -val képzett komplexeit jellemeztük.

Potenciális inzulinutánzó komplexek sejtalkotókkal való kölcsönhatásának vizsgálata nyújthat további felvilágosítást arra, hogy mi játszódik le a sejtekben, ami a fiziológias hatáshoz vezet. Mindezek tükrében olyan terner rendszerek oldategyensúlyi vizsgálatát hajtottuk végre, ahol a $V^{IV}O$ -ion mellett hordozóligandumként maltol vagy dipikolinsav, sejtalkotó biomolekulaként ATP vagy GSH volt jelen.

A potenciális inzulinutánzó $V^{IV}O$ -komplexek (bio)speciációjának modellezése érdekében pH-potenciometriás módszerrel meghatároztuk a kiválasztott hordozóligandumok $V^{IV}O$ -komplexeinek összetételét, stabilitási állandóit és ezen keresztül a képződő részecskék eloszlását. Majd ESR-, elektronregerjesztési- és – amennyiben lehetséges – CD-spektroszkópiás módszerekkel jellemeztük az adott $V^{IV}O$ -ligandum rendszereket. Javaslatot tettünk az összetétel, a stabilitási állandók és a spektrális viselkedés alapján a keletkezett komplexek kötésmódjára.

Alkalmazott vizsgálati módszerek

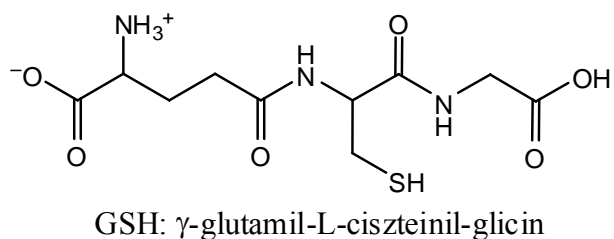
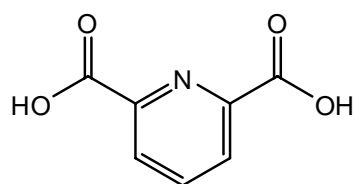
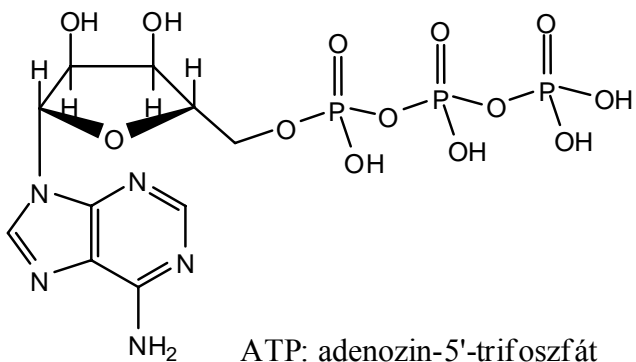
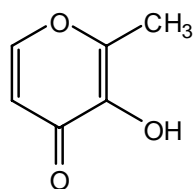
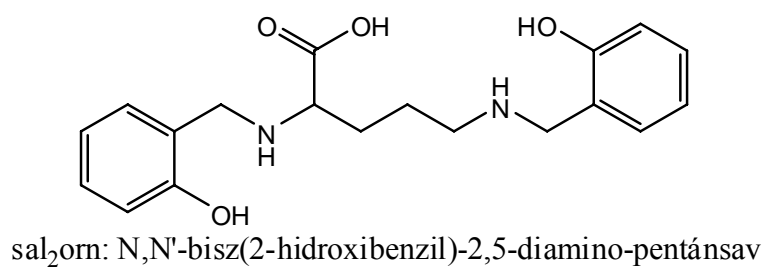
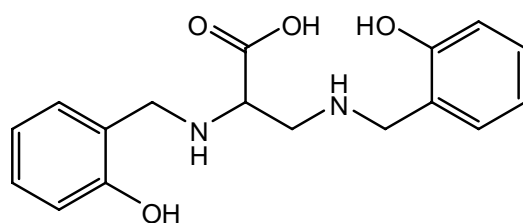
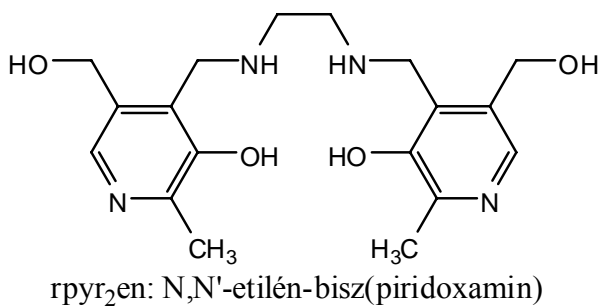
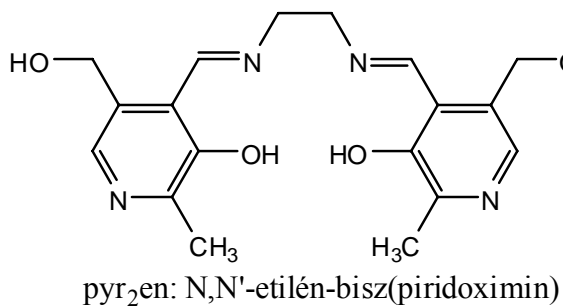
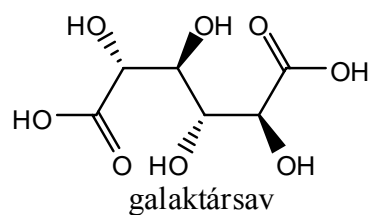
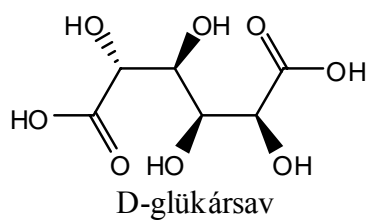
A ligandumok protonálódási állandóit, valamint a képződött komplexek összetételét, stabilitási állandóit pH-potenciometriás titrálással határoztuk meg. Minden oldatban egyensúlyra vezető, pH-effektussal (protontermeléssel vagy -fogyással) járó reakció kiválóan tanulmányozható ezzel a módszerrel. A méréseket vizes közegben, inert atmoszférán (Ar), állandó hőmérsékleten ($25,0 \pm 0,1$ °C), állandó ionerősség ($I = 0,20$ M, KCl) és állandó keverés mellett hajtottuk végre. A SUPERQUAD és a PSEQUAD programokat használtuk a kísérleti adatok kiértékeléséhez.

Minden esetben UV-látható spektrofotometriás módszerrel is nyomon követtük a komplexképződést. Az elektrongerjesztési spektrumok elemzése során a $V^{IV}O$ -centrumhoz koordinálódó donoratomok számáról, minőségéről és a komplex geometriájáról kaphatunk információt.

A cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia az optikailag aktív molekulák fontos vizsgálati módszere. A síkban polarizált fény két összetevőjének különböző abszorpcióját optikailag aktív közegben cirkuláris dikroizmusnak vagy Cotton-effektusnak nevezik. Átmenetifém-komplexek akkor rendelkeznek látható CD-spektrummal, ha a bennük lévő központi fémion királis környezetben van. Királis ligandumokkal képződő $V^{IV}O$ -komplexek esetében annál intenzívebb Cotton-effektust tapasztalhatunk a d-d tartományban, minél erősebb a kölcsönhatás a ligandum kiralitáscentruma és a központi fémion között. A $V^{IV}O$ -sal₂dpa rendszer, valamint az ATP és a GSH vegyes ligandumú $V^{IV}O$ -komplexeinek jellemzése során alkalmaztuk ez a módszert.

Az elektronspin-rezonancia (ESR) spektroszkópia a párosítatlan elektront tartalmazó, paramágneses ionok és molekulák fontos vizsgálati módszere. A vanádium +4-es oxidációs állapotban egy párosítatlan elektronnal rendelkezik ($S = 1/2$), a 99,76 % természetes gyakoriságú ^{51}V izotóp magspinje $I = 7/2$. Emiatt a $V^{IV}O^{2+}$ ionnak és komplexeinek szoba-hőmérsékleten nyolc hiperfinom vonalból álló, jellegzetes izotóp ESR-spektrumuk van; míg a lefagyasztott oldatuk spektruma általában axiális: nyolc párhuzamos és nyolc merőleges sávból áll. A vizsgált $V^{IV}O$ -rendszerek ESR-spektrumait többnyire Rockenbauer A. és Korecz L. ESR-spektrumok szimulációjára kifejlesztett programjával értékeltük ki. A komplexek oldatszerkezetére az ESR paraméterek (g-tényező, A csatolási állandó, D zérustér felhasadás) alapján tettünk javaslatot.

A vizsgált ligandumok szerkezete



Új tudományos eredmények

1. Aldársavak (a D-glükársav és a galaktársav) V^{IV} O-kötő képessége:

- 1.1. Méréseink alapján megállapítottuk, hogy mindkét vizsgált ligandum hatásosan köti a V^{IV} O-iont az alkalmazott kísérleti körülmények között. Ezek az aldársavak a képződő komplexek stabilitása alapján hordozóligandumként elősegíthetik a vanádium szerkezetbe juttatását.
- 1.2. Komplexeikben a ligandumok már kis pH-n is két foggal – egy karboxilát- és egy alkoholos hidroxilcsoporton keresztül – koordinálódnak a központi fémionhoz. A pH növelésével a koordinációs szférában lévő alkoholos hidroxilcsoport deprotonálódik. Ez a fémionindukált folyamat a kétmagvú, dimer komplexek képződése során válik teljessé. Mindkét vizsgált rendszerben a monomer-dimer egyensúly a hőmérséklet emelésével a dimerek irányába tolódik el, entrópiavezérelt endoterm dimerizáció játszódik le. A kétmagvú komplexek esetében az α -hidoxi-karbonsavakra jellemző cisz-transz izomériát figyelembe véve javaslatot tettünk a V^{IV} O-centrumok környezetére.
- 1.3. Azt tapasztaltuk, hogy ugyan a ligandumok deprotonálódási folyamatai nem, viszont a komplexképződés – elsősorban a kétmagvú komplex esetében – sztereoselektíven játszódik le. Mind a pH-potenciometriás, mind az ESR-méréseink azt támasztják alá, hogy a D-glükársav valamivel jobb komplexképző, mint a galaktársav.

2. Piridoxálból és etiléndiaminból képzett Schiff-bázis (pyr_2en : N,N' -etilén-bisz(piridoximin)) és redukált Schiff-bázis ($rpyr_2en$: (N,N' -etilén-bisz(piridoxamin)) V^{IV} O-kötő sajátosságai:

- 2.1. Megállapítottuk, hogy a ligandumok döntően négy foggal, a két fenolát- és a két amino-/iminocsoporton keresztül, csatolt kelátgyűrűket képezve koordinálódnak a központi fémionhoz $[VOLH_n]^{n+}$ ($n = 2, 1, 0$) összetételű részecskéket képezve. Majd a képződő monokomplex a nem koordinálódó piridiniumcsoportok deprotonálódásával alakul tovább.
- 2.2. A $[VOL]$ semleges komplex vízben rosszul oldódik, a pH-potenciometriás mérési körülmények közt néhány mM-nál nagyobb koncentrációnál már kicsapódik az oldatból. A két ligandum közül a pyr_2en semleges komplexének oldhatósága kisebb.
- 2.3. A pyr_2en Schiff-bázis az aldimin kötéseknek köszönhetően viszonylag merev szerkezettel rendelkezik, mely befolyásolja a komplexképző képességét is: nagyságrendekkel gyengébben köti a V^{IV} O-iont, mint a flexibilisebb $rpyr_2en$. A merevebb szerkezettel, a donorcsoportok „kedvezőtlen” preorganizációjával magyarázható az is, hogy kis pH-n a pyr_2en először csak két foggal kötődik a vanádiumhoz, és $[VOLH_4]^{4+}$ komplex képződik.

- 2.4. Érdekes geometriai izomériát tapasztaltunk az rpyr₂en redukált Schiff-bázis [VOLH_n]ⁿ⁺ komplexeinél. Attól függően, hogy a vízmolekula axiálisan, vagy ekvatoriálisan köt be a fémion szabad koordinációs helyéhez cisz-transz izomerek képződnek.
- 2.5. A különböző átmenetifém-ionokkal képződő, [MLH_n]ⁿ⁺ összetételű rpyr₂en-komplexek bázicitással korrigált stabilitási állandóját összehasonlítva az alábbi stabilitási sorrendet kapjuk: Cu^{II} > V^{IV}O > Ni^{II} > Zn^{II}.
3. Szalicilaldehidből és diamino-karbonsavakból képzett redukált Schiff-bázisok (sal₂dpa: N,N'-bisz(2-hidroxibenzil)-2,3-diamino-propánsav, sal₂orn: N,N'-bisz(2-hidroxibenzil)-2,5-diamino-pentánsav) V^{IV}O-komplexei:
- 3.1. Mindkét ligandum nagy stabilitású, döntően 1:1 összetételű komplexeket képez a V^{IV}O-ionnal. A sal₂dpa pH 5,0 és 9,0; míg a sal₂orn pH 7,0 és 10,0 között bizonyult kitűnő vanádiumkötőnek (ezekben a pH-tartományokban a [VOL]⁻ komplexek közel 100%-ban képződnek).
- 3.2. Megállapítottuk, hogy a ligandumok közötti szerkezeti különbség – eltérő méretű diamino-karbonsav-híd – azt eredményezi, hogy a sal₂dpa nemcsak savasabb vegyület, hanem erősebb V^{IV}O-kötő is mint a sal₂orn. Egy korábban vizsgált négyfogú sal₂en-származékhoz képest az extra karboxilcsoport révén valamivel stabilisabb V^{IV}O-komplexeket képez az ötfogú sal₂dpa.
- 3.3. A komplexképződés kezdetén csak a ligandumok fele koordinálódik, majd kooperatív módon további két csoport deprotonálódik és vesz részt a fémionmegkötésben. Az ESR-mérések szerkezeti izomerek képződését támasztják alá. A V^{IV}O – sal₂dpa rendszer spektrális vizsgálatai alapján javaslatot tettünk a komplexekben lévő központi fémion környezetére.
4. Inzulintázó V^{IV}O-komplexek kölcsönhatása sejtalkotó bioligandumokkal (ATP, GSH):
- 4.1. Bár mind az ATP, mind a GSH sejtalkotó ligandumokkal sikerült vegyes ligandumú komplexképződést kimutatnunk, modellrendszereink vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy az ATP – viszonylag jó komplexképzőként – a ligandumcsere-reakciókban, a GSH – kevésbé jó komplexképzőként – inkább a redoxireakciókban játszhat szerepet a sejtekben.
- 4.2. A vegyes ligandumú VOAB komplexekben – savas és semleges pH-n – az ATP a terminális foszfátcsoportjain, míg a gyengén lúgos pH-tartományban képződő VOABH₂ komplexekben a ribózrész alkoholátjain keresztül koordinálódik a központi fémionhoz. Fiziológias pH-n a V^{IV}O-ion szívesebben képez [V^{IV}O-maltol] biszkomplexet, mint [V^{IV}O-maltol-ATP] vegyes ligandumú komplexeket.

A $V^{IV}O$ -dipikolinsav-ATP rendszerben pH 4 és 9 között a vegyes ligandumú komplexek képződése a domináns; a két ligandum együtt hatásosabban köti a vanádiumot, mint külön-külön.

- 4.3. A GSH-val vegyes ligandumú komplexképződést csak spektrálisan, nagy GSH-felesleg mellett tudtunk kimutatni. A pH-potenciometriás mérések során alkalmazott, kisebb GSH-felesleg nem volt képes megakadályozni a $V^{IV}O$ részleges hidrolízisét. A vegyes ligandumú komplexekben a GSH glicinrészének koordinációja valószínűsíthető, és csak pH 7 fölött várható a tiolátcsoport részvétele a fémkötésben.
- 4.4. Eredményeink arra utalnak, hogy a sejtekben a biológiai hatásért felelős vanádiumkomplexek modellezésekor nem hagyhatjuk figyelmen kívül az ATP biner és terner komplexeket. A vanádiumvegyületek GSH-val lejátszódó redoxireakcióinak, elsősorban időbeli lejátszódásának tisztázása, leírása további vizsgálatokat igényel.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Á. Dörnyei**, E. Garribba, T. Jakusch, P. Forgó, G. Micera, T. Kiss:
Vanadium(IV,V) complexes of D-saccharic and mucic acids in aqueous solution
Dalton Trans. **2004**, *12*, 1882–1891. IF: 2,926
2. I. Correia, J. Costa Pessoa, M. T. Duarte, R. T. Henriques, M. F. M. Piedade, L. F. Veiros, T. Jakusch, T. Kiss, **Á. Dörnyei**, M. M. C. A. Castro, C. F. G. C. Geraldes, F. Avecilla:
N,N'-ethylenebis(pyridoxylideneiminato) and N,N'-ethylenebis(pyridoxylaminato):
synthesis, characterization, potentiometric, spectroscopic and DFT studies of their
vanadium(IV) and vanadium(V) complexes
Chem.-A Eur. J. **2004**, *10*, 2301–2317. IF: 4,517
3. J. Costa Pessoa, S. Marcão, I. Correia, G. Gonçalves, **A. Dörnyei**, T. Kiss, T. Jakusch,
I. Tomaz, M. M. C. A. Castro, C. F. G. C. Geraldes, F. Avecilla:
Vanadium (IV and V) complexes of reduced Schiff bases derived from the reaction of
aromatic o-hydroxyaldehydes and diamines containing carboxylic groups
Eur. J. Inorg. Chem. **2006**, *18*, 3595–3606. IF: 2,704
4. **Á. Dörnyei**, S. Marcão, J. Costa Pessoa, T. Jakusch, T. Kiss:
Interactions of insulin-mimetic vanadium complexes with the cell constituents ATP and
glutathione
Eur. J. Inorg. Chem. **2006**, *18*, 3614–3621. IF: 2,704

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített hatástényezője: 12,851

Egyéb közlemények

1. T. Jakusch, **Á. Dörnyei**, I. Correia, L. M. Rodrigues, G. K. Tóth, T. Kiss, J. Costa Pessoa, S. Marcão:
Interaction of $V^{IV}O$, V^{VO_2} and Cu^{II} with a Peptide Analogue SalGly-L-Ala
Eur. J. Inorg. Chem. **2003**, 11, 2113–2122. IF: 2,482
2. **Á. Dörnyei**, M. Kilyén, T. Kiss, B. Gyurcsik, I. Laczkó, A. Pécsváradi, M. L. Simon, M. Kotormán:
The effects of Al(III) speciation on activity of trypsin
J. Inorg. Biochem. **2003**, 97, 118–123. IF: 2,343
3. **Á. Dörnyei**, I. G. Csizmadia:
An exploratory study of the conformational intricacy of selected fluoro-substituted carboxylic acids
J. Mol. Struct.-Theochem **2003**, 666–667, 135–141. IF: 1,027
4. I. Correia, **A. Dornyei**, F. Avecilla, T. Kiss, J. Costa Pessoa:
X-ray crystal structure and characterization in aqueous solution of {N,N'-ethylenebis(pyridoxylaminato)}zinc(II)
Eur. J. Inorg. Chem. **2006**, 3, 656–662. IF: 2,704
5. I. Correia, **A. Dornyei**, T. Jakusch, F. Avecilla, T. Kiss, J. Costa Pessoa:
Water-soluble sal₂en- and reduced sal₂en-type ligands: study of their Cu^{II} and Ni^{II} complexes in the solid state and in solution
Eur. J. Inorg. Chem. **2006**, 14, 2819–2830. IF: 2,704
6. T. Kiss, T. Jakusch, D. Hollender, **Á. Dörnyei**:
Biospeciation of insulin-mimetic VO(IV) complexes
ACS Symposium Series 974, Vanadium: The Versatile Metal, Szerkesztők: K. Kustin, J. Costa Pessoa, D. C. Crans, **2007**, 323–339.
7. T. Kiss, T. Jakusch, D. Hollender, **Á. Dörnyei**, É. A. Enyedy, J. Costa Pessoa, H. Sakurai, A. Sanz-Medel:
Biospeciation of insulin-mimetic VO(IV) complexes
Coord. Chem. Rev. **2008**, xx, xxx–xxx. (közlésre elfogadva) IF: 8,815

Az egyéb közlemények összesített hatástényezője: 20,075

Nemzetközi és hazai konferencia előadások és poszterek

1. **Á. Dörnyei**, M. Kilyén, T. Kiss, B. Gyurcsik, I. Laczkó, A. Pécsváradi, M. L. Simon, M. Kotormán:
The effects of Al(III) speciation on activity of trypsin (poszter)
Fifth Keele Meeting on Aluminium; Aluminium in Life: From Acid Rain to Alzheimer's Disease, 23–25 February, 2003, Keele, UK
2. **Á. Dörnyei**, M. Kilyén, T. Kiss, B. Gyurcsik, I. Laczkó, A. Pécsváradi, M. L. Simon, M. Kotormán:
The effects of Al(III) speciation on activity of trypsin – 2. Similarity searches (előadás)
The Vth International Symposium – Young People and Multidisciplinary Research, 6–7. November, 2003, Timisoara, Romania

3. **Dörnyei Á.**, E. Garribba, Jakusch T., Forgó P., Kiss T.:
A D-cukorsav és a nyálkasav vanádiumkötő sajátságai (előadás)
XXXVIII. Komplexkémiai Kollokvium, 2003. május 21–23, Gyula
4. **Á. Dörnyei**, G. Paragi, I.G. Csizmadia:
An exploratory study of the conformational intricacy of selected fluoro-substituted carboxylic acids (poszter)
“The role of chemistry in the evolution of molecular medicine” A tribute to Professor Albert Szent-Györgyi, 27–29 June, 2003, Szeged
5. **Dörnyei Á.**, E. Garribba, Jakusch T., Forgó P., G. Micera és Kiss T.:
Aldársavak oxovanádium(IV)- és vanádium(V)-komplexei vizes oldatban (előadás)
XXVI. Kémiai Előadói Napok, 2003. október 27–29, Szeged
6. **Dörnyei Á.**, Kilyén M., Gyuresik B., Laczkó I., L. Simon M., Kotormán M., Pécsváradi A., Kiss T.:
Al(III)-komplexek hatása a szerin-proteáz tripszinre (előadás)
XXXIX. Komplexkémiai Kollokvium, 2004. május 26–28, Gárdony
7. **Á. Dörnyei**, T. Jakusch, P. Forgó, E. Garribba, G. Micera, T. Kiss:
VO(IV)- and VO₂(V)-binding abilities of saccharic and mucic acids (előadás)
3rd Working-group meeting (Insulin-mimetic vanadium compounds, COST D21/009/01), September 6–7, 2004, Szeged
8. **Á. Dörnyei**, S. Marcão, J. Costa Pessoa, T. Kiss:
Complexation in the ternary systems of VO(IV)-dipicolinate and VO(IV)-maltolate with ATP and glutathione: a model for cell processes (előadás)
4th Working-group meeting (Insulin-Mimetic Vanadium Compounds, COST D21/009/01), October 1–2, 2005, Thessaloniki, Greece
9. **T. Kiss**, **Á. Dörnyei**, S. Bouhsina, S. Marcão, J. Costa Pessoa:
Interactions of insulin mimetic vanadium complexes with cell constituents: ATP and glutathione (poszter)
First European Conference on Chemistry for Life Sciences, October 4–8, 2005, Rimini, Italy
10. **Dörnyei Á.**, S. Marcão, J. Costa Pessoa, Kiss T.:
Inzulinutánzó oxovanádium(IV)komplexek kölcsönhatása sejtalkotó bioligandumokkal (előadás)
XLI. Komplexkémiai Kollokvium, 2006. május 31 – június 2, Mátrafüred
11. **T. Kiss**, T. Jakusch, D. Hollender, **Á. Dörnyei**:
Biospeciation of insulin-mimetic VO(IV) complexes (előadás)
The Fifth International Symposium on the Chemistry and Biological Chemistry of Vanadium, September 10–14, 2006, San Francisco, California, USA
12. **Á. Dörnyei**, T. Kiss, S. Marcão, J. Costa Pessoa:
Interactions of insulin mimetic vanadium complexes with cell constituents: ATP and glutathione (poszter)
The Fifth International Symposium on the Chemistry and Biological Chemistry of Vanadium, September 10–14, 2006, San Francisco, California, USA

13. J. Costa Pessoa, S. Marcão, I. Correia, G. Gonçalves, **A. Dörnyei**, T. Kiss, T. Jakusch, I. Tomaz, M.M.C.A. Castro, C.F.G.C. Geraldes, F. Avecilla:
Vanadium (IV and V) complexes of reduced Schiff bases derived from the reaction of aromatic o-hydroxyaldehydes and diamines containing carboxylic groups (poszter)
The Fifth International Symposium on the Chemistry and Biological Chemistry of Vanadium, September 10–14, 2006, San Francisco, California, USA
14. **Á. Dörnyei**, S. Marcão, J. Costa Pessoa, T. Jakusch, T. Kiss:
Interactions of insulin-mimetic vanadium complexes with the cell constituents ATP and glutathione (poszter)
2nd European Conference on Chemistry for Life Sciences,
September 4-8, 2007, Wroclaw, Poland

Nyilatkozatok

Alulírott nyilatkozom, hogy Dörnyei Ágnes téziseit ismerem, a feltüntetett tézispontokban szereplő és közösen publikált eredményeket tudományos fokozat megszerzéséhez eddig nem használtam fel, és tudomásul veszem, hogy azokat ilyen célból a jövőben sem használhatom fel.

.....
Dr. Kiss Tamás (1–4. tézispontok és 1–4. cikk)

.....
Dr. Jakusch Tamás (1–4. tézispontok és 1–4. cikk)

.....
Dr. Forgó Péter (1.1.–1.3. tézispontok és 1. cikk)

Alulírott nyilatkozom, hogy 1–4. közlemények értekezésben felhasznált eredményei híven tükrözik a jelölt hozzájárulását.

.....
Dr. Kiss Tamás
témavezető